

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015
УДК 615.37:615.065

Оригинальные статьи

Изучение роли первичных иммунодефицитных состояний у детей с БЦЖ-оститами

И.И. Снегирева, К.Э. Затолочина, Н.А. Озерецковский

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Role of primary immunodeficiency states in the development of BCG osteitis in children

I.I. Snegireva, K.E. Zatolochina, N.A. Ozeretskovsky

Federal State Budgetary Institution
«Scientific Center on Expertise of Medical Application Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

В работе представлены результаты анализа 522 случаев генерализованной формы осложнений после прививок вакциной БЦЖ – поствакцинальных оститов, материалы о которых получены в процессе проведения фармаконадзора за период с 2001 по 2012 гг. Особое внимание было уделено клиническим показателям, характеризующим состояние иммунной системы ребенка. Детальное изучение состояния здоровья заболевших детей не выявило у них клинических проявлений (тяжело протекающие бактериальные, вирусные и грибковые инфекции, повторные бактериальные инфекции респираторного тракта, парапроктит, упорная экзема), свидетельствующих о наличии первичного или вторичного иммунодефицита, которые могли бы способствовать развитию данной формы поствакцинальной патологии. Заболевшие не имели противопоказаний к применению туберкулезных вакцин и хорошо переносили вакцинацию другими препаратами календаря прививок, в том числе живыми вакцинами.

Ключевые слова: фармаконадзор вакцин; БЦЖ-оститы; первичные иммунодефициты.

Библиографическое описание: Снегирева ИИ, Затолочина КЭ, Озерецковский НА. Изучение роли первичных иммунодефицитных состояний у детей с БЦЖ-оститами. Биопрепараты 2015; (1): 51-55.

The article presents an analysis of 522 cases of complications after BCG vaccination, i.e. post-vaccinal osteomyelitis, based on pharmacovigilance data obtained between 2001 and 2012. A detailed study of ill children revealed no clinical manifestations (severe bacterial, viral or fungal infections, repeat bacterial infections of respiratory tract, paraproctitis, chronic eczema etc) suggesting primary or secondary immunodeficiency. All of the 135 children who were vaccinated with measles, mumps and rubella vaccine and all of the 315 children who were vaccinated with live polio vaccine had no complications in the post-vaccinal period.

Key words: vaccine pharmacovigilance; BCG osteitis; primary immunodeficiency.

Bibliographic description: Snegireva II, Zatolochina KE, Ozeretskovsky NA. Role of primary immunodeficiency states in the development of BCG osteitis in children. Biopreparation (Biopharmaceuticals) 2015; (1): 51-55.

Основная цель фармаконадзора за побочным действием вакцин заключается в определении факторов, способствующих их развитию, что является основой для разработки научно обоснованных мер их профилактики. Учитывая низкую частоту развития тяжелых форм поствакцинальной патологии, вполне естественно, что для соответствующего заключения необходимо располагать как достаточным количеством анализируемого материала, так и полнотой содержащейся в нем информации. Этим требованиям отвечают данные фармаконадзора за генерализованными формами осложнений после применения туберкулезных вакцин – поствакцинальными оститами.

За период с 2001 по 2012 гг. в ГИСК им. Л.А. Тарасевича и ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России поступила информация о 522 случаях оститов, развившихся после прививок как БЦЖ, так и БЦЖ-М вакцин. Функционирующая в эти годы система стимулированных сообщений о поствакцинальных осложнениях предусматривала не только их регистрацию, но и детальное расследование как на региональном, так и на федеральном уровне. Реализация последнего осуществ-

лялась на основании анализа медицинской документации матери и ребенка. Подтверждение диагноза БЦЖ-остит осуществлялось с учетом положений, сформулированных в приложении № 5 к приказу Минздрава России № 109 от 21.03.2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».

При проведении анализа особое внимание было обращено на клинические показатели, характеризующие состояние иммунной системы ребенка, поскольку генерализованная вакцинальная инфекция развивается, как правило, у иммунокомпрометированных лиц, что убедительно подтверждают наблюдения при применении живой полиомиелитной вакцины и вакцины против ветряной оспы. Значимость состояния иммунной системы при развитии БЦЖ-оститов косвенно подтверждает и наши исследования, установившие факт развития данной поствакцинальной патологии исключительно после первой вакцинации против туберкулеза. Факт лабораторного подтверждения нарушения функции иммунной системы у отдельных боль-

ных с генерализованными формами БЦЖ-инфекции отмечен в ряде публикаций [1–4].

Именно в связи с этим заболевания, сопровождающиеся первичным или вторичным иммунодефицитным состоянием, в том числе ВИЧ-инфекция, является противопоказанием к прививкам против туберкулеза [1].

Достаточно большой интервал времени между прививкой против туберкулеза и развитием БЦЖ-оститов (от 8 мес. до 5 лет) позволил ретроспективно проследить за состоянием организма ребенка. При этом особое внимание было уделено возможности индикации клинических проявлений, которые могли бы свидетельствовать о наличии иммунодефицита и тем самым послужить противопоказанием к вакцинации.

Цель работы – выявить клинические проявления первичных иммунодефицитных состояний у детей с БЦЖ-оститами по материалам, поступившим в ГИСК им. Л.А. Тарасевича, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России.

Материалы и методы

В ходе настоящего исследования проведен ретроспективный анализ медицинской документации детей, привитых вакцинами БЦЖ и БЦЖ-М за период с 2001 по 2012 г.

Анализ преморбидного фона детей с БЦЖ-оститами и БЦЖ-М-оститами, постнатального периода детей с БЦЖ-оститами и БЦЖ-М-оститами, оценка показателей характеризующих состояние иммунной системы пациентов проводилась на основании информации в следующих видах медицинской документации:

1. Акт расследования осложнения после иммунизации туберкулезной вакциной.
2. Выписка из истории болезни ребенка.
3. Эпикриз из истории развития ребенка.
4. Выписка из истории развития новорожденного.

Анализ структуры неспецифической заболеваемости беременных матерей детей с БЦЖ-оститами и БЦЖ-М-оститами, характеристика родов, доношенность новорожденных, характер течения беременности у матерей детей с БЦЖ-оститами и БЦЖ-М-оститами проводился на основании информации в следующих видах медицинской документации:

1. Акт расследования осложнения после иммунизации туберкулезной вакциной.
2. Выписка из истории родов.
3. Выписка из истории развития новорожденного.

Результаты и обсуждение

Проводился анализ течения беременности матерей, заболевших детей по сведениям об акушерском анамнезе, состоянии здоровья матери, которые содержались в материалах расследования поствакцинального осложнения ПВО (акт расследования ПВО).

Без осложнений беременность протекала в 15,6% случаев, у всех матерей, о беременности которых были получены сведения (n=244).

Структура осложнений беременности включала угрозу прерывания – 16,4%, анемию, гестоз и хроническую фетоплацентарную недостаточность в 14,3, 13,5 и 10,2% случаев соответственно, 4 детей (1,6%) родились от многоплодной беременности (табл. 1).

Таблица 1. Течение беременности и структура заболеваемости матерей во время беременности (n = 244)

Характер течения беременности	n	%
Без особенностей	38	15,6
Угроза прерывания	40	16,4
Токсикоз	55	22,5
Анемия	35	14,3
Прочие	29	11,3
Хроническая фетоплацентарная недостаточность	25	10,2
Многоплодие	4	1,6

Примечание: В таблице 1 представлено число патологических состояний у всех матерей, о беременности которых были получены сведения (n = 244). При этом необходимо учитывать, что у 1 пациентки регистрировалось от 0 до 2–6 заболеваний, поэтому общее количество не составляет 100%.

Таблица 2. Заболевания матери во время беременности (n = 244)

Заболевания матери во время беременности	n	%
Отсутствие заболеваний	38	15,6
Заболевания, передающиеся половым путем (ЗППП)	39	15,9
Острые инфекционные заболевания	25	10,2
Обострение хронических заболеваний	31	12,7
Курение, алкоголь	4	1,6

Примечание: В таблице 2 представлено число патологических состояний у всех матерей, о беременности которых были получены сведения (244). При этом необходимо учитывать, что у 1 пациентки регистрировалось от 0 до 2–6 заболеваний, поэтому общее количество не составляет 100%.

Эти неблагоприятные факторы могли способствовать формированию у плода иммунных нарушений, и как следствие, снижение иммунологической реактивности [5]. Вместе с тем необходимо отметить, что без осложнений беременность протекала у матерей детей с БЦЖ-оститами и БЦЖ-М-оститами в 15,6% случаев.

Анализ структуры заболеваемости показал, что во время беременности матерей детей с БЦЖ- и БЦЖ-М-оститами диагностировались инфекции передаваемые половым путем (уреаплазмоз, микоплазмоз, генитальный герпес, и т.п.) в 15,9% наблюдений, обострения хронических соматических заболеваний у 12,7%, острые инфекционные заболевания у 10,2% женщин, алкогольная и никотиновая зависимость у меньшей доли матерей детей с оститами – 1,6% (табл. 2). У большинства беременных – около 60%, имело место сочетание вышеуказанной патологии.

По данным литературы удельный вес нормальных родов в популяции составляет 31,7%, у остальных беременность сопровождалась теми или иными осложнениями [2].

Таким образом, течение беременности и перенесенные во время беременности заболевания у матерей, впоследствии заболевших детей, не имели каких-либо существенных отличий от состояния здоровья общей популяции. Ни у одной из женщин не была диагностирована ВИЧ-инфекция, а в медицинской документации отсутствовали записи, свидетельствующие о возможном наличии первичного или вторичного иммунодефицита.

Длительный период от проведения прививки и развития заболевания (от 8 мес. до 5 лет) позволяет оценить состояние здоровья ребенка и в первую очередь наличие у него клинических проявлений первичных иммунодефицитов.

Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) относятся к группе тяжелых генетически детерминированных

Таблица 3. Состояние здоровья новорожденных. Структура перинатальной патологии (n = 522)

Состояние здоровья. Перинатальная патология	n	%
Здоров	71	13,6
Поражение ЦНС	180	34,5
Риск ВУИ	177	34
Гипербилирубинемия	52	10
Гипотрофия	35	6,7
Натальная травма	9	1,7
Нет сведений	71	13,6

Примечание: В таблице 3 представлено число всех патологических состояний у 522 детей с БЦЖ-оститами. Необходимо при этом учитывать, что у 1 ребенка регистрировалось от 0 до 2–6 заболеваний, поэтому общее количество не составляет 100%.

заболеваний, развиваются в результате внутренних дефектов клеток иммунной системы, компонентов комплемента и фагоцитарных клеток, что приводит к нарушениям одного или нескольких механизмов иммунной защиты организма человека. Большинство этих состояний дебютирует в раннем детском возрасте повышенной склонностью к инфекционным заболеваниям. В настоящее время описано более ста форм ПИДС. Частота встречаемости первичных иммунодефицитов в среднем составляет от 1:10000 человек [5].

Основываясь на имеющихся в настоящее время сведениях о механизмах развития первичных иммунодефицитов, эти состояния можно разделить на четыре основных группы:

- преимущественно гуморальные или В-клеточные;
- комбинированные – при всех Т-клеточных иммунодефицитах в результате нарушений регуляции страдает функция В-клеток;
- дефекты фагоцитоза;
- дефекты системы комплемента [16, 19].

Иммунодефицит должен быть заподозрен, прежде всего, у ребенка с тяжелыми повторными бактериальными, грибковыми или оппортунистическими инфекциями.

Состояниями, заставляющими предположить наличие первичного иммунодефицита (у подлежащего вакцинации или у члена его семьи), являются:

- тяжелые гнойные заболевания – флегмона, абсцесс;
- необычно тяжелое рецидивирующее течение лимфаденита, синусита;
- повторная пневмония, особенно на 1-м году жизни;
- парапроктит, анаректальный свищ;
- наличие упорного кандидоза полости рта (молочница), других слизистых и кожи;
- пневмоцистная пневмония;
- упорная экзема, в том числе себорейная;
- тромбоцитопения;
- наличие в семье больного ПИДС [6].

Об иммуногенетических особенностях организма ребенка в первые годы жизни возможно судить лишь косвенно по отдельным клиническим проявлениям первичных иммунодефицитных состояний.

К основным клиническим проявлениям относятся повторные бактериальные инфекции респираторного тракта (бронхиты, пневмонии, синуситы, гнойные отиты), желудочно-кишечного тракта (энтероколиты), реке кожи. Больные отличаются высокой чувствительностью к энтеровирусам, которые могут вызывать у них тяжелые менингиты. Для этих больных характерны, в том числе, опухолевые заболевания. У трети больных с общей вариабельной иммунной недостаточностью (ОВИН) отмечают-

ся спленомегалия, развитие неказеозных гранулем, напоминающих таковые при саркоидозе. Кроме того, больные с ОВИН подвержены различным аутоиммунным нарушениям в виде гемоцитопений (пернициозной анемии, гемолитической анемии, тромбоцитопении, нейтропении), артритов. К типичным проявлениям тяжелой комбинированной иммунной недостаточности, относятся задержка физического развития, хроническая диарея, тяжелая молочница и грибковые поражения кожи, прогрессирующее поражение респираторного тракта в виде пневмоцистных пневмоний, вирусных, бактериальных инфекций, пневмонии и сепсиса. При синдроме Вискотта-Олдрича у больных отмечается геморрагический синдром в виде мелены, носовые кровотечения, кожная геморрагическая сыпь. Большую опасность для больных с хронической гранулематозной болезнью представляют инфекции, вызванные грибами, отличными от рода *Candida* (например, аспергиллез). Помимо вышеперечисленных симптомов, основным симптомом дефекта системы комплемента являются рецидивирующие отеки конечностей, брюшной полости, лица и гортани. Отеки могут возникать самопроизвольно, а также провоцироваться стрессом, минимальной травмой, инфекцией [16, 19].

В исследовании при анализе постнатального периода детей с БЦЖ-оститами учитывались все клинические проявления, которые могли соответствовать вышеперечисленным проявлениям первичных иммунодефицитов, причем учитывались все формы вне зависимости от тяжести заболевания. Было выявлено, что среди детей с БЦЖ- и БЦЖ-М-оститами выявлено в 34,5% случаев поражение центральной нервной системы разной степени, у 34% была отмечена внутриутробная инфекция (ВУИ) (табл. 3).

В целом частота перинатальной патологии ЦНС в общей популяции составляет 15–20%, а распространенность внутриутробной инфекции может достигать 10–30% [2, 7–10].

Гипербилирубинемия наблюдалась у 10% детей с БЦЖ-оститами и БЦЖ-М-оститами, этот показатель практически не отличался от такового у новорожденных (14%), указанного в исследовании отечественных авторов [11].

Синдром задержки развития плода и гипотрофия были диагностированы у 6,7% детей.

Структура заболеваний, диагностированных до развития БЦЖ-оститов, представлена в таблице 4.

Анализ заболеваемости детей в период до установления диагноза БЦЖ-остита показал, что частые ОРВИ и заболевания ЛОР-органов были диагностированы у половины пациентов – 48,5%. Аллергические заболевания (атопический дерматит, пищевая аллергия) были зарегистрированы у 19,7% детей. У 8% детей в период формирования иммунитета были выявлены различные формы патологии развития сердечно-сосудистой системы. Согласно данным литературы, малые аномалии развития сердца и врожденные пороки у новорожденных встречаются редко – от 0,2 до 2,5%, в зависимости от формы патологии в общей популяции новорожденных [12–15].

У большинства детей было сочетание вышеуказанных патологических состояний. Кишечные инфекции перенесли 8,2% детей. Анемия была отмечена у 7,7% пациентов (табл. 4).

Таким образом, характер перинатальной патологии новорожденных, в последствии заболевших БЦЖ-оститами, не отличался от патологии новорожденных общей популяции, за исключением патологии развития сердечно-сосудистой системы.

Таблица 4. Структура перенесенных детьми заболеваний и патологических состояний (n = 522)

Заболевания. Патологические состояния	n	%
Острые респираторные заболевания, заболевания ЛОР-органов	253	48,5
Аллергические заболевания	103	19,7
Кишечные инфекции	43	8,2
Врожденная патология сердечно-сосудистой системы	42	8
Анемия	40	7,7
Детские инфекции	16	3
Дисплазия тазобедренных суставов	14	2,7
Инфекции мочевыводящих путей, врожденная патология почек	13	2,5
Оперативные вмешательства	10	1,9
Иммунодефициты (первичные, вторичные по данным иммунологических исследований)	8	1,5
Прочие	57	10,9

Примечание: В таблице 4 представлено число всех патологических состояний у 522 детей с БЦЖ- и БЦЖ-М-оститами. Необходимо при этом учитывать, что у 1 ребенка регистрировалось от 1 до 2–6 заболеваний, поэтому общее количество не составляет 100%.

Была проанализирована медицинская документация у детей, в анамнезе которых, было зарегистрировано от 3 и более заболеваний.

В таблице 5 представлено число всех патологических состояний у детей с БЦЖ- и БЦЖ-М-оститами, в анамнезе которых было зарегистрировано три и более заболевания.

Анализ медицинской документации детей, перенесших три и более заболеваний, не позволил выявить среди последних таких, развитие которых могло быть обусловлено наличием первичных иммунодефицитов. Наиболее часто у детей с БЦЖ-оститами регистрировались сочетания следующих диагнозов: перинатальная энцефалопатия (ПЭП), внутриутробная инфекция (ВУИ), острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ), аллергия (атопический дерматит, пищевая аллергия), малые аномалии развития сердца и врожденные пороки, которые не являются клиническими проявлениями первичных иммунодефицитов. У 8 детей был поставлен диагноз первичного или вторичного иммунодефицита только на основании лабораторных анализов, причем в медицинской документации этих детей не были указаны заболевания или симптомы, соответствующие первичным иммунодефицитам. У заболевших детей (1,5%) была проведена оценка состояния иммунитета и данные иммунограмм представлены в медицинской документации. В иммунограммах отмечалось снижение IgG, IgA, отмечался медленный иммунологический старт, недостаточность рецепторов к ИЛ-12 и ИФН, уменьшение количества Т-хелперов, снижение лизоцима, фагоцитарного индекса, т.е. снижение качественного и количественного состава клеточного звена иммунитета. Однако следует отметить, что среди детей с БЦЖ- и БЦЖ-М-оститами не было зарегистрировано тяжелых форм ПИДС: тяжелой комбинированной иммунной недостаточности, хронической гранулематозной болезни и агаммаглобулинемии с гипер-IgM синдромом, при которых прививки против туберкулеза категорически противопоказаны [16, 17].

Об отсутствии значимых нарушений иммунного статуса детей, заболевших оститом, свидетельствует также их адекватная реакция на вакцинацию против других инфекций, проведенную до развития заболевания.

Данные о переносимости вакцин Национального календаря прививок, что может косвенно свидетельствовать о состоянии здоровья и наличии иммунодефицитов у детей с БЦЖ- и БЦЖ-М-оститами, представлены в таблице 6.

Таблица 5. Заболевания детей с БЦЖ-оститами

Диагноз	n
Перинатальная энцефалопатия (ПЭП), внутриутробная инфекция (ВУИ), острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ)	15
ПЭП, открытое овальное окно (ООО), ОРВИ, пищевая аллергия	15
ПЭП, дерматит, ОРВИ	13
Неонатальная желтуха, ОРВИ, ВУИ	11
ПЭП, ОРВИ, ВУИ, гнойный конъюнктивит	11
ВУИ, ПЭП, анемия	10
ОРВИ, анемия, аллергия	9
ПЭП, ОРВИ 5 раз в год	9
ВУИ, ОРВИ 4–5 раз в год, атопический дерматит	6
Желтуха новорожденных, ООО, ОРВИ	6
Неонатальная желтуха, ПЭП, аллергия	6
ПЭП, ОРВИ, грипп, пневмония	6
ПЭП, ОРВИ, отит, ветряная оспа	6
Недоношенность 2–4 ст., анемия, гипербилирубинемия, ОРВИ, о. бронхит	5
ПЭП, желтуха новорожденных, ВУИ, анемия, аллергический дерматит, ОРВИ, острая кишечная инфекция	5
ПЭП, ОРВИ 4–5 раз в год, атопический дерматит	5
Задержка внутриутробного развития (ЗВУР), ПЭП, ВУИ, анемия	4
ПЭП, атопический дерматит, дисплазия тазобедренных суставов	4
ПЭП, конъюнктивит, дисплазия тазобедренных суставов, аллергический дерматит	4
ПЭП, ОРВИ, ротавирусная инфекция	4
Дисплазия тазобедренных суставов, ОРВИ, пищевая аллергия	3
ПЭП, неонатальная желтуха, ОРВИ	3
Анемия, атопический дерматит, ОРВИ	2
ВУИ, ПЭП, коклюш, ветряная оспа, ОРВИ, о. бронхит	2
Гипотрофия, атопический дерматит, ОРВИ	2
Гипотрофия, бронхит, аллергия	2
ЗВУР, ОРВИ, атопический дерматит	2
ОРВИ, стрептодермия, дисбактериоз	2
Транзиторная надпочечниковая недостаточность, ОРВИ, ПЭП	2
Бронхит, ротавирусная инфекция, пищевая аллергия	1
Гипотрофия, ВУИ, ОРВИ, малая аномалия сердца, гастроэнтерит, ПЭП	1
ПЭП, анемия, ОРВИ, дисплазия тазобедренных суставов	1
Всего	177

Таблица 6. Профилактическая вакцинация детей (кроме противотуберкулезной вакцинации)

Профилактическая вакцинация		Группа 1		Группа 2		p
		n	%	n	%	
Привито по календарю		188	50,8	97	63,4	< 0.05
В том числе против кори, паротита, краснухи		117	48	60	40	>0.05
Привито по индивидуальному плану		14	3,8	16	10,5	< 0.05
Сведения только о вакцинации против вирусного гепатита В		26	7,1	12	7,8	>0.05
Не привиты	Мед. отвод	4	1,1	1	0,7	>0.05
	Отказ от вакцинации	1	0,3	3	1,9	>0.05
Нет сведений		136	36,9	24	15,7	–
Всего		369	100	153	100	–

Для анализа пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа – с БЦЖ-оститами, 2 группа – с БЦЖ-М-оститами.

В соответствии с национальным календарем профилактических прививок было вакцинировано больше половины детей обеих групп: 50,8 и 63,4% соответственно.

По индивидуальному плану профилактических прививок дети с БЦЖ-оститами прививались в 3,8% случаев, а с БЦЖ-М-оститами – в 10,5% случаев (табл. 6).

Только у одного ребенка с БЦЖ-оститом был зарегистрирован отек Квинке на введение АКДС-вакцины. У остальных детей нежелательные реакции на вакцинацию отсутствовали.

Около половины детей с БЦЖ- и БЦЖ-М-оститами (117 детей с БЦЖ-оститами – 48% и 60 детей с БЦЖ-М-оститами – 40%) были привиты живыми вакцинами против кори, па-

ротита и краснухи, нежелательных реакций у привитых не зарегистрировано, отмечено нормальное течение вакцинального процесса. Анализируя прививочный анамнез заболевших детей, следует отметить, что дети с БЦЖ- и БЦЖ-М-оститами хорошо переносили все прививки национального календаря, в том числе и вакцинацию живыми вакцинами, что косвенно может свидетельствовать об отсутствии у них каких-либо признаков иммунодефицита.

Наши данные подтверждаются литературными, где в исследованиях отечественных авторов было изучено влияние живой ассоциированной вакцины корь-паротит на фагоцитарную активность у привитых и показано, что часто болеющие дети хорошо переносят вакцинацию живыми вакцинами и изменения иммунологических показателей, которые в ряде случаев были зарегистрированы среди пациентов носили транзиторный характер [18, 19].

Заключение

Проведенный анализ медицинской документации 522 детей, перенесших БЦЖ-остит, не выявил у них наличия видимых факторов риска развития этого вида осложнений, а также клинических нарушений, свидетельствующих о наличии дефектов иммунной системы, которые могли бы способствовать развитию данной формы поствакцинальной патологии. Все заболевшие не имели противопоказаний к применению туберкулезных вакцин и хорошо переносили вакцинацию другими препаратами календаря прививок, в том числе живыми вакцинами.

Литература:

- О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации. Приказ Минздрава России № 109 от 21.03.2003 г. [Интернет]. 2013 [cited 2014 May 15]. Available from: <http://www.consultant.ru>.
- Аксенова ВА, Мушкин АЮ, Коваленко КН. БЦЖ-оститы у детей: эпидемиологические показатели некоторых регионов Российской Федерации. *Проблемы туберкулеза и болезней легких* 2007; (1): 9–12.
- Баранов АА. Состояние здоровья детей на рубеже веков: проблемы и решения. *Проблемы туберкулеза* 2001; (1): 3–9.
- Сибгатуллина ФИ, Фатхуллина РС. Первичные иммунодефициты у детей в Республике Татарстан. *Практическая медицина* 2009; 3(35): 46–51.
- Костин МП. Основы вакцинопрофилактики у детей с хронической патологией. М.: Медицина для всех; 2002.
- Таточенко ВК, Озеретковский НА, Федоров АМ. Иммунопрофилактика – 2014. М.: Педиатр; 2014.
- Александрова ВА, Кирьянова ВВ, Братова ЕА. Использование электроимпульсной терапии в лечении детей с последствиями перинатальных поражений центральной нервной системы. *Лечащий врач* 2011; (8): 32–4.
- Волосовец АП, Кривоусов СП, Логинова ИА, Шахотко МА. Последствия перинатальных поражений центральной нервной системы: дискуссионные вопросы. *Здоровье ребенка* 2008; 4(13): 101–6.
- Заплатников АЛ, Коровина НА, Корнева МЮ. Внутритрурные инфекции: диагностика, лечение, профилактика [Интернет]. 2008 [cited 2014 May 15]. Available from: <http://www.lvrach.ru/2005/08/4532901>.
- Севостьянова ТА, Гордина АВ, Стерликов СА, Аксенова ВА. Полнота регистрации больных с осложненным течением вакцинации БЦЖ в различных субъектах Российской Федерации. *Туберкулез и болезни легких* 2013; (6): 78–80.
- Каганова ТИ, Логинова АА. Факторы риска пролонгированного течения неонатальной желтухи у детей первых месяцев жизни. *Вопросы практической педиатрии* 2013; 8(1): 74–7.
- Виноградов КВ. Врожденные пороки сердца у детей: распространенность и современное состояние проблемы [Интернет]. 2007 [cited 2014 May 17]. Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/3625>.
- Мирионков ДН, Токарева ЛГ, Стуров НВ, Кобыляну ГН. Малые аномалии развития сердца у лиц молодого возраста из разных регионов мира. *Земский врач* 2012; 6(17): 54–6.
- Romero RM, Pulu MG, Jeanty PM, et al. Prenatal diagnosis of congenital anomalies California. San Mateo: Appleton & Lange; 1994.
- Stoll C. Distribution of single organ malformation in European populations. *C. Stoll Ann. Genet.* 1995; (38): 32–43.
- Костин МП. Вакцинация детей с нарушением состояния здоровья. М.: 4Мпресс; 2013.
- Kobayashi G. BCG infection and chronic granulomatous disease. *Clin. Pediatr.* 1984; (32): 586–9.
- Костин МП, Соловьева ИЛ. Иммуномодуляторы и вакцинация. М.: 4Мпресс; 2013.
- Лакоткина ЕА, Харит СМ, Черняева ТВ. Тактика вакцинации детей с хроническими заболеваниями. *Практика педиатра* 2007; (3): 38–42.

References

- About improvement of TB control activities in the Russian Federation. The Order Of The Ministry Of Health Of Russia № 109 от 21.03.2003 г. [Internet]. 2013 [cited 2014 May 15]. Available from: <http://www.consultant.ru> (in Russian).
- Aksenova VA, Mushkin AYu, Kovalenko KN. BCG osteitis in children: epidemiological parameters in some regions of the Russian Federation. *Problemy tuberkuleza i boleznej legkih* 2007; (1): 9–12 (in Russian).
- Baranov AA. The health of children at the turn of the century: problems and solutions. *Problemy tuberkuleza* 2001; (1): 3–9 (in Russian).
- Sibgatullina FI, Fathullina RS. Primary immunodeficiencies in children in the Republic of Tatarstan. *Prakticheskaja medicina* 2009; 3(35): 46–51 (in Russian).
- Kostinov MP. Fundamentals of vaccination in children with chronic disease. M.: Medicina dlya vsekh; 2002 (in Russian).
- Tatochenko VK, Ozeretskovsky NA, Fedorov AM. Immunoprophylaxis – 2014. M.: IPediatr; 2014 (in Russian).
- Aleksandrova VA, Kir'janova VV, Bratova EA. The use of countershock in the treatment of children with consequences of perinatal lesions of the central nervous system. *Lechashij vrach* 2011; (8): 32–4 (in Russian).
- Volosovets AP, Krivopustov SP, Loginova IA, Shakhot'ko MA. Consequences of perinatal lesions of the central nervous system: discussion questions. *Zdorov'e rebenka* 2008; 4(13): 101–6 (in Russian).
- Zaplatnikov AL, Korovina NA, Korneva MYu. Intrauterine infection: diagnosis, treatment, prevention. [Internet]. 2008 [cited 2014 May 15]. Available from: <http://www.lvrach.ru/2005/08/4532901> (in Russian).
- Sevost'janova TA, Gordina AV, Sterlikov SA, Aksenova VA. Completeness of registration of patients with a complicated course of BCG vaccination in the various regions of the Russian Federation. *Tuberkulez i bolezni legkih* 2013; (6): 78–80 (in Russian).
- Kaganova TI, Loginova AA. Risk factors of prolonged neonatal jaundice in children of the first months of life. *Voprosy prakticheskoy pediatrii* 2013; 8(1): 74–7 (in Russian).
- Vinogradov KV. Congenital heart disease in children: prevalence and state of the art. [Internet]. 2007 [cited 2014 May 17]. Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/3625> (in Russian).
- Mirionkov DN, Tokareva LG, Sturov NV, Kobyljanu GN. Minor malformations of the heart in young adults from different regions of the world. *Zemskij vrach* 2012; 6(17): 54–6 (in Russian).
- Romero RM, Pulu MG, Jeanty PM, et al. Prenatal diagnosis of congenital anomalies California. San Mateo: Appleton & Lange; 1994.
- Stoll C. Distribution of single organ malformation in European populations. *C. Stoll Ann. Genet.* 1995; (38): 32–43.
- Kostinov MP. Vaccination of children who has health impairment. M.: 4Mpress; 2013 (in Russian).
- Kobayashi G. BCG infection and chronic granulomatous disease. *Clin. Pediatr.* 1984; (32): 586–9.
- Kostinov MP, Solov'eva IL. Immunomodulators and vaccination. M.: 4Mpress; 2013 (in Russian).
- Lakotkina EA, Harit SM, Chernjaeva TV. Tactics vaccination of children with chronic diseases. *Praktika peditra* 2007; (3): 38–42 (in Russian).

Authors:

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre on Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 6 Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russian Federation.
 Snegireva II. Head of department of expertise of medical immunobiological preparations of Center of Expertise of Drug Safety. Candidate of Medical Sciences.
 Zatulochina KE. Head of scientific-analytical department of Center of Expertise of Drug Safety. Candidate of Medical Sciences.
 Ozeretskovsky NA. Chief expert of Office of expertise of antibacterial medical immunobiological preparations of Center of expertise and control of medical immunobiological preparations. Candidate of Medical Sciences.

Об авторах:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8.
 Снегирева Ирина Илларионовна. Начальник отдела экспертизы безопасности МИБП Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук.
 Затолочина Карина Эдуардовна. Начальник Научно-аналитического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук.
 Озеретковский Николай Аркадьевич. Главный эксперт Управления экспертизы противобактериальных МИБП Центра экспертизы и контроля МИБП, канд. мед. наук.

Адрес для переписки: Снегирева Ирина Илларионовна; Snegirevaii@exrmed.ru

Поступила 15.08.2014 г.
 Принята 16.03.2015 г.